

**Infektiöse Komplikationen
bei der Behandlung
der akuten lymphoblastischen Leukämie
im Kindesalter**

Martina Söllner



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0028

Aus der Abteilung Hämatologie/Onkologie
(Leiter: Prof. Dr. med. R. J. Haas)
der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Vorstand: Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn)

Infektiöse Komplikationen bei der Behandlung der
akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Martina Söllner
aus Hohenfels

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. R. J. Haas

Mitberichterstatter : 1. Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn
2. Prof. Dr. med. J. Eigler

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 19.03.1987

Herrn Prof. Dr. med. R. J. Haas, Leiter der Abteilung
für Hämatologie und Onkologie der Universitätskinder-
klinik München, danke ich für die Überlassung des
Themas und die Förderung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Therapieform und Patienten
 - 2.1. Therapieprotokoll 77-02
 - 2.1.1. Unterscheidung Hochrisiko -, Standardrisikopatienten
 - 2.1.2. Therapieabschnitte
 - 2.1.3. Prophylaxe und Therapie von Infektionen
 - 2.2. Auswahl und Anzahl der Patienten in den verschiedenen Therapieabschnitten
3. Ergebnisse
 - 3.1. Todesursachen während der Behandlung
 - 3.2. Nicht tödliche Infektionen
 - 3.3. Infektionen in Abhängigkeit von den Leukocytenwerten
 - 3.3.1. Verhalten der Leukocytenwerte
 - 3.3.2. Leukocytenzahlen während der Infektionen
 - 3.4. Erregerspektrum in den Therapieabschnitten
4. Diskussion
 - 4.1. Infektionen während der Behandlung
 - 4.2. Vergleich mit den Ergebnissen einer früheren Studie
 - 4.2.1. Todesfälle während der Behandlung
 - 4.2.2. Nicht tödliche Infektionen
 - 4.3. Vergleich mit den Gesamtergebnissen der Studie bis Mai 1984
 - 4.3.1. Todesfälle während der Behandlung
 - 4.3.2. Nicht tödliche Infektionen
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

1 Einleitung

ALL - Infektionen als schwere Komplikation

Die akute lymphoblastische Leukämie stellt die häufigste Leukämieform des Kindesalters dar (18). Durch eine aggressive Chemotherapie ist die Überlebensrate gestiegen. 1980 überlebten mehr als 50% der Patienten mindestens fünf Jahre ohne Rezidiv (9).

Mit dieser gestiegenen Lebenserwartung nahmen auch die Komplikationen durch Infektionen zu. Infekte gelten als Haupttodesursache bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (4,5,12,15 -21,23).

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick zu geben über die Infektionen bei den Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 1980 bis März 1983 in der Hauner'schen Kinderklinik in München mit dem Therapieprotokoll 77-02 behandelt wurden. In der Diskussion werden diese Daten mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Therapiestudie (18) und den Ergebnissen der gesamten Studie (13) verglichen.

2. Therapieform und Patienten

2.1. Therapieprotokoll 77-02

2.1.1. Unterscheidung Hochrisiko-, Standardrisiko- patienten

Unter der Krankheitsbezeichnung "akute lymphoblastische Leukämie" sind eine ganze Gruppe von Erkrankungen zusammengefaßt. Durch immunhistochemische Methoden können die verschiedenen Arten unterschieden werden (9). Die Aufteilung in Untergruppen zeigt Tab. 1.

ca. 38% c - ALL

ca. 14% T - ALL mit Rosettenbildung mit Schafserythrocyten

ca. 9% T - ALL ohne Rosettenbildung mit Schafserythrocyten

ca. 32% c/T - ALL

ca. 6% AUL

ca. 1% B - ALL

Tab. 1: Untergruppen der ALL

Verschiedene Studien zeigten, daß die Untergruppen unterschiedliches therapeutisches Vorgehen erfordern (10).

Bei dem Therapieschema 77-02 werden Hochrisiko- und Standardrisikopatienten unterschieden. Zur Gruppe der Hochrisikopatienten gehören solche Patienten, die zum

Zeitpunkt der Diagnosestellung über 25 000 Leuko/mm³ im peripheren Blut haben, Patienten mit einer T - ALL, prä - T - ALL, AUL und Patienten mit ZNS - Befall.

2.1.2. Therapieabschnitte

2.1.2.1. Induktion

In der ersten Phase der Therapie, der Induktionsphase, soll in möglichst kurzer Zeit eine Cytooreduktion erreicht werden. Für die Induktionstherapie wird eine Kombination aus vier Cytostatika verwendet. In dieser Phase werden die Standardrisikopatienten und die Hochrisikopatienten gleich behandelt.

2.1.2.2. Intensivphase

In der Intensivphase soll die Population der G₀ - Blasten zerstört werden. Dieser nicht proliferierende Zellpool der G₀ - Blasten wird durch die Zerstörung der proliferierenden Zellen in der Induktionsphase zum Wiedereintritt in die Proliferation gezwungen. Diese Blasten können in der Intensivphase von den Cytostatika angegriffen werden. (9).

Die Patienten bekommen in dieser Phase hochdosiertes Methotrexat in zehntägigem Abstand. Am Tag 59 werden dann die zwei Therapiegruppen - Standardrisikopatienten und Hochrisikopatienten - unterschieden.

2.1.2.3. ZNS - Prophylaxe

Die prophylaktische ZNS - Bestrahlung beginnt nach Ende der Intensivphase, wenn der Leukocytenantiefpunkt überschritten ist.

Durch die prophylaktische ZNS - Bestrahlung wurde die Häufigkeit der Meningealleukämien von 50 % auf weniger als 10 % vermindert (9).

In der Standardrisikogruppe beträgt die Strahlendosis 1 800 rad.. Die Patienten der Hochrisikogruppe werden altersmäßig abgestuft mit 1 800 - 2 400 rad. bestrahlt.

Zur "Sanierung" des Liquors im Rückenmarksbereich wird insgesamt fünfmal intrathekal Methotrexat in dieser Phase gegeben. Die spätere langdauernde Erhaltungstherapie beginnt hier schon durch die Gabe von 6 - Mercaptopurin.

2.1.2.4. Erhaltungstherapie

Für die Dauer von 28 Monaten, gerechnet nach dem Ende der Schädelbestrahlung wird den Kindern 6 - Mercaptopurin $60 \text{ mg/m}^2 \text{KO p. o. täglich}$ und Methotrexat $30 \text{ mg/m}^2 \text{KO p. o. einmal wöchentlich}$ gegeben. In dieser Phase gibt es keine Unterscheidung zwischen den Hochrisiko - und den Standardrisikopatienten.

PATIENTEN OHNE RISIKOFAKTOREN

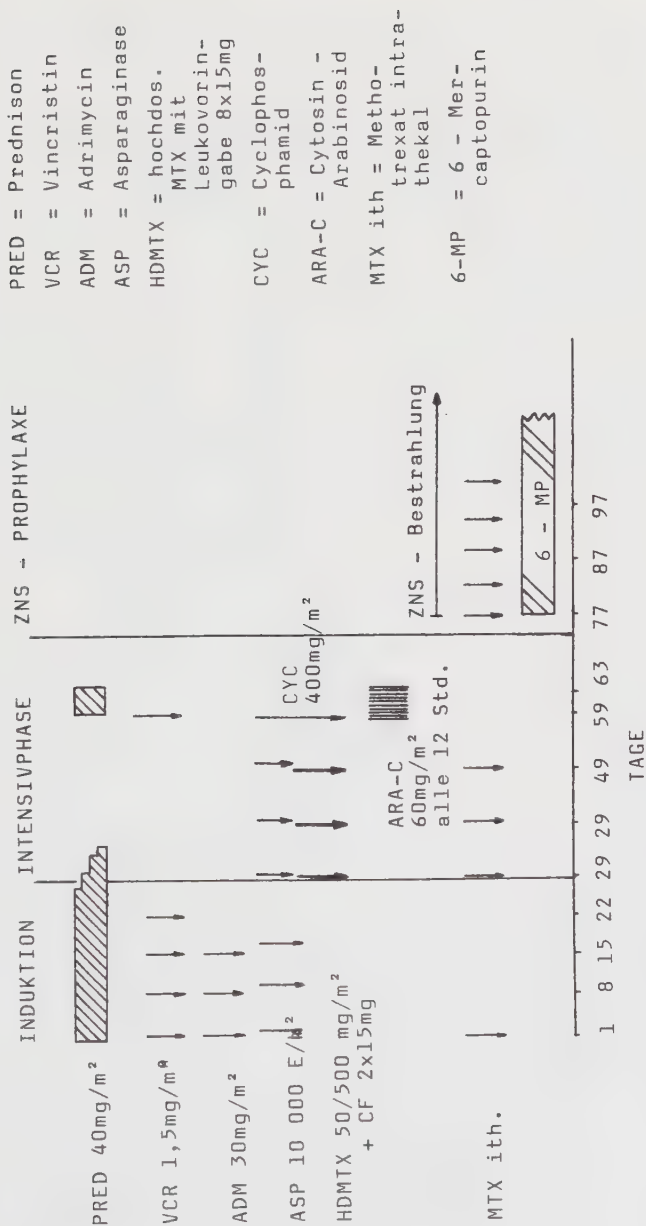


Abb. 1: Therapieschema 77-02, Standardrisiko

PATIENTEN MIT RISIKOFAKTOREN

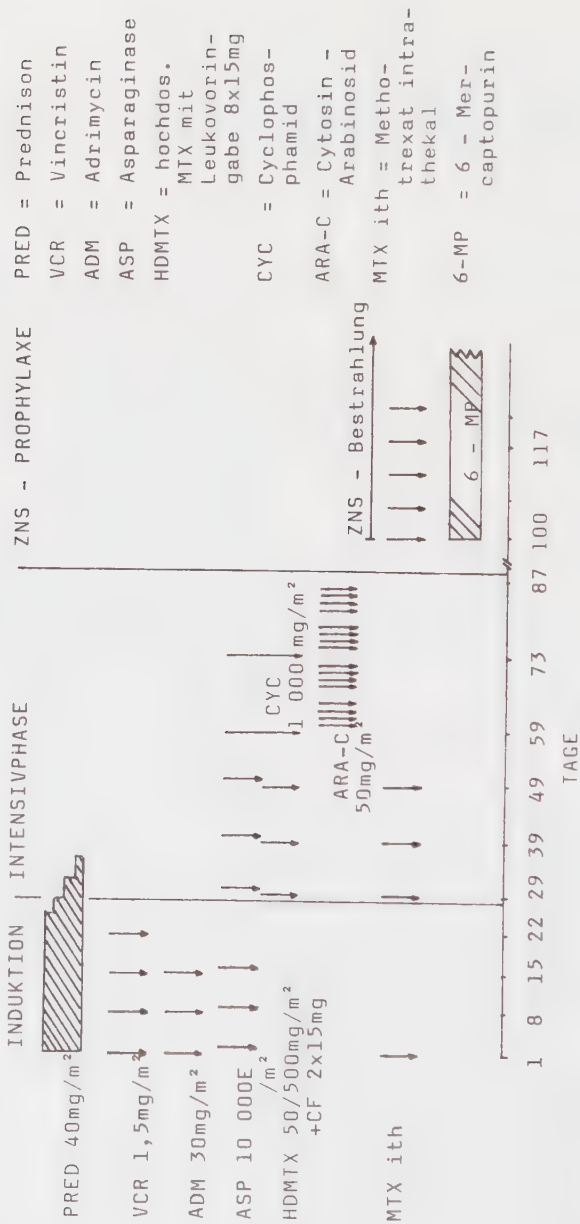


abb. 2: Therapieschema 77-02, Hochrisiko

2.1.3. Prophylaxe und Therapie von Infektionen

Die Infektabwehr der Patienten ist durch die ALL verringert. Außerdem begünstigt die aggressive Chemotherapie Infektionen (1,3. - 5, 7,8,10,12,14 - 24). Deshalb wird seit März 1979 eine supportive Therapie durchgeführt. Diese besteht darin, daß man infektionskranke Personen von den Patienten möglichst fernhält. Zur Prophylaxe endogener Infektionen, die besonders in der Induktionsphase auftreten, wird der Darm selektiv dekontaminiert. Hierzu wird Colistin in einer Dosis von 100 000 E/kg/Tag zur Suppression der Darmkeime unter Erhaltung der Anaerobier oral verabreicht. Zusätzlich wird ein orales Antimykotikum - Amphotericin B - zur Pilzprophylaxe gegeben.

Während der Intensivphase und der Schädelbestrahlung wird eine spezielle Prophylaxe gegen interstitielle Pneumonien durch *Pneumocystis carinii* - Infektionen betrieben. Verwendet wird Primethopirin in einer Dosis von 5,0 mg/kg Körpergewicht.

Die Infusion von Immunglobulinen und Granulocytenkonzentraten wird nach Bedarf durchgeführt.

Die Therapie von Infektionen geschieht erregerspezifisch. Bei schweren Allgemeininfektionen und unbekannten Erreger wird durch ein "Sepsisschema" versucht, das gesamte Spektrum potentieller Erreger abzudecken.

Verwendet wird:

1. ein Aminoglykosid 3 mg/kg KG in 3 Dosen
2. ein Azlocillin 225 mg/kg KG in 3 Dosen
3. ein Cefotaxin 200 mg/kg KG in 3 Dosen

2.2. Auswahl und Anzahl der Patienten in den verschiedenen Therapieabschnitten

In der Zeit von Januar 1980 bis März 1983 wurden in der Kinderklinik der Universität München 52 Kinder mit akuter lymphoblastischer Leukämie nach dem Therapieprotokoll 77-02 behandelt. Bei Diagnosestellung waren die Kinder ein Jahr bis 14 9/12 Jahre alt.

26 Kinder hatten eine c - ALL mit einer Leukocytenzahl $< 25\ 000\ \text{Leuko/mm}^3$ im peripheren Blut, keinen ZNS - Befall und wurden so nach dem Protokoll für die Standardrisikogruppe behandelt.

13 Kinder mit einer c - ALL hatten eine periphere Leukocytenzahl $> 25\ 000\ \text{Leuko/mm}^3$. Bei einem Kind war das ZNS bereits befallen. Bei fünf Kindern wurde eine prä - T - ALL nachgewiesen, fünf Kinder hatten eine T - ALL. Eine AUL wurde bei drei Kindern diagnostiziert. Diese 26 Kinder wurden nach dem Hochrisikoprotokoll behandelt.

Während der Induktionsphase starben zwei Kinder der Standardrisikogruppe und ein Kind der Hochrisikogruppe. Bei einem Kind der Standardrisikogruppe war die Induktionsphase noch nicht abgeschlossen, so daß in der Intensivphase die Verlaufsblätter von 23 Kindern der Standardrisikogruppe und von 25 Kindern der Hochrisikogruppe ausgewertet werden konnten.

Während der Intensivphase verstarb ein Hochrisikopatient. Ein Kind der Standardrisikogruppe und zwei Kinder der Hochrisikogruppe waren im März 1983 noch nicht in der Phase der Schädelbestrahlung. Deshalb konnten die Daten für die Therapiephase der ZNS -

Prophylaxe von 22 Kindern der Standardrisikogruppe und von 22 Kindern der Hochrisikogruppe zu dieser Arbeit herangezogen werden.

Ein Kind der Standardrisikogruppe und zwei Kinder der Hochrisikogruppe waren zu dem Zeitpunkt März 83 mit der Schädelbestrahlung noch nicht fertig, so daß für die Erhaltungsphase die Verlaufsblätter von 21 Kindern der Standardrisikogruppe und von 20 Kindern der Hochrisikogruppe ausgewertet werden konnten.

Neun Kinder entwickelten ein Rezidiv. Zwei davon waren Standardrisikopatienten, sieben waren Hochrisikopatienten.

	Standardrisiko	Hochrisiko
Induktion	26	26
Intensivphase	23	25
ZNS - Prophylaxe	22	22
Erhaltungsphase	21	20
nach Rezidiv	2	7

Tab. 4: Anzahl der Patienten in den verschiedenen Therapieabschnitten, deren Daten ausgewertet wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Todesursachen während der Behandlung

Von den 52 Patienten starben in dem Beobachtungszeitraum sieben Patienten (13,5 %). Dabei verstarben vier Patienten an schwerwiegenden Infektionen, drei Patienten nach Rezidiv, davon zwei an Infektionen bei Rezidiv, ein Patient aufgrund des Rezidivs.

Von diesen sechs Patienten, die an nicht beherrschbaren Infektionen verstarben, starben drei während der Therapiephase der Induktion, ein Patient in Remission - während der Intensivphase, zwei Patienten nach einem Rezidiv.

	Induktion	in Remission	nach Rezidiv
Anzahl der Verstorbenen n = 7	3	1	3

Tab. 3: Todeszeitpunkte der Patienten

Um einen besseren Eindruck von den Todesfällen geben zu können, werden hier die Krankheitsgeschichten dieser Kinder kurz beschrieben.

Fallbeschreibungen:

Pat. 1: 4 jähriger Junge mit Blässe, Nasenbluten, Hämatomen und Fieber bei der Aufnahme. Die Blutwerte waren: Hb 6,3 g%, Leuko 7 500 /mm³, davon 17 % Blasten, Thromb 12 000 /mm³. In der zweiten Behandlungswoche entwickelte das Kind starke Bauchschmerzen. Es traten Diarrhoen mit blutig - schleimigen Stühlen auf, die nicht beherrscht werden konnten; die Leukocytenzahl betrug 1 050 Leuko/mm³. Die Stuhldiagnostik ergab keinen Erregernachweis. Das Kind verstarb plötzlich am 26. Behandlungstag, nachdem sich sein Zustand vorher etwas gebessert hatte. Bei der Autopsie sah man eine pseudomembranöse Colitis. Im postmortalen Stuhl konnten *Clostridium difficile* als Erreger nachgewiesen werden.

Pat. 2: 7 10/12 jähriges Mädchen, das bei der Aufnahme starke Schmerzen im Hüftbereich und eine bereits lange anhaltende Anämie hatte. Die Blutwerte waren: Hb 9,3 g%, Leuko 4 800 /mm³, Thromb 132 000/mm³. Am zehnten Behandlungstag bekam das Kind bei einer Leukocytenzahl von 200 Leuko/mm³ Fieber, starke Bauchschmerzen und schleimige, übelriechende Stühle, die tagelang anhielten und zu Elektrolyt- und Eiweißverlust führten. Trotz extensiver Substitutionstherapie, breiter Antibiotikatherapie nach dem Sepsisschema und täglichen Granulocytentransfusionen kam es zu keiner Besserung. Nachdem in der Blutkultur *Streptokokkus viridans* nachgewiesen worden war, wurden spezifische Antibiotika eingesetzt. Zusätzlich zu den Enteritisssymptomen traten Ulcera und weiße Beläge im Mund auf. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich weiter. Mit Verdacht auf eine Candidasepsis wurden die Antibiotika abgesetzt und eine intensive antimykotische Therapie begonnen. Trotz-

dem verschlechterte sich der Zustand des Kindes zusehens, es verstarb im protrahierten Schock. Die Autopsie ergab eine Candidasepsis mit Pneumonie und pseudomembranöser Colitis.

Pat. 3: 1 6/12 jähriges Mädchen mit Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Fieber bei der Aufnahme. Die Blutwerte waren: Hb 3,7 g%, Leuko 750 /mm³, davon fast 100 % Lymphoblasten, Thromb 6 000 /mm³. Die immunologische Markerdiagnostik ergab eine T - ALL. Nachdem das Kind entfiebert und in gutem Allgemeinzustand war, traten in der zweiten Behandlungswoche septische Temperaturen auf. Die Leukocytenzahl betrug 300 Leuko /mm³. In der Blutkultur konnten *Pseudomonas pyocyaneus* nachgewiesen werden. Im Verlauf dieser Sepsis entwickelten sich ausgedehnte tiefe Nekrosen im Perianalbereich, übergreifend auf die Oberschenkel. Trotz intensiver Antibiotikatherapie, Gabe von Granulocytenkonzentraten und Immunglobulinen konnte die Sepsis nicht beherrscht werden. Es bildeten sich die Nekrosen und Hautindurationen weiter aus. Auch die operative Entfernung der Nekroseareale und die kombinierte lokale und systemische Chemotherapie brachten keine Besserung. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich weiter und das Kind verstarb an den Folgen dieser Sepsis.

Pat. 4: 1 4/12 jähriger Junge bei der Aufnahme mit Fieber, Blässe, Müdigkeit und Hepatosplenomegalie. Die Blutwerte waren: Hb 8,3 g%, Leuko 50 000 /mm³, Thromb 40 000 /mm³. Während der Intensivphase - nach MTX II - bekam das Kind starke Diarrhoen mit daraus resultierenden schweren Elektrolytverlusten, septische Temperaturen und Aszites, bei einer Leukocytenzahl von 350 Leuko /mm³. Die Erregerdiagnostik blieb ohne Erfolg

und trotz breiter Antibiotikatherapie verstarb das Kind im protrahierten Schock bei membranöser Colitis und eitriger Peritonitis am 54. Behandlungstag.

Todesfälle nach Rezidiv:

Pat. 5: 13 1/12 jähriger Junge mit Down - Syndrom, bei der Aufnahme mit Fieber, Hautblutungen, Hepatosplenomegalie und Mediastinaltumor. Die Blutwerte waren: Hb 8,3 g%, Leuko 59 500 /mm³, Thromb 30 000 /mm³. Nach einem hämatologischen Rezidiv zu Beginn der Erhaltungsphase entwickelte das Kind eine interstitielle Pneumonie und zusätzlich eine schwere Enteritis mit Eiweiß- und Elektrolytverlusten. Die Zahl der Leukozyten betrug dabei 36 600 Leuko /mm³, davon waren 90 % Blasten. Trotz extensiver Chemotherapie verstarb das Kind im protrahierten Schock. Auf eine Sektion wurde verzichtet.

Pat. 6: 12 6/12 jähriger Junge, bei der Aufnahme mit Schmerzen im linken Oberbauch und in den Beinen, Fieber und petechialen Blutungen. Die Blutwerte waren: Hb 9,7 g%, Leuko 3 500 /mm³, davon 29 % Blasten, Thromb 20 000/mm³. Nach dem zweiten hämatologischen Rezidiv entwickelte das Kind bei einer Leukocytenzahl von 3 000 Leuko /mm³ eine Candidasepsis, die trotz intensiver antimykotischer Therapie nicht zu beherrschen war. Das Kind verstarb an den Folgen der Sepsis.

Pat. 7: 10 11/12 jähriger Junge mit Müdigkeit und Kopfschmerzen bei der Aufnahme. Die Blutwerte waren: Leuko 300 000 /mm³ und Thromb 11 000 /mm³. Es wurde sofort ein

Blutaustausch mit 12 Vollblutkonserven vorgenommen. Die Blutwerte nach dem Austausch waren: Hb 13,8 g%, Leuko 250 000 /mm³ mit 82 % Blasten, Thromb 90 000 /mm³. Die immunologische Markerdiagnostik ergab eine prä - T - ALL. Nach 526 Behandlungstagen trat das zweite hämatologische Rezidiv auf. Das Kind konnte nur noch palliativ behandelt werden. Dabei entwickelte es eine extreme Thrombocytopenie und verstarb vermutlich an einer Hirnblutung. Auf eine Sektion wurde verzichtet.

Während der Induktionsphase verstarben also drei Patienten: ein Patient an einer pseudomembranöser Colitis, die durch *Clostridium difficile* verursacht worden war, ein Patient an einer Candidasepsis mit Pneumonie und pseudomembranöser Colitis, und ein Patient an den Folgen einer *Pseudomonas pyocyaneus* - Sepsis.

Alle drei Kinder, die während der Induktionsphase verstarben, hatten aufgrund der aggressiven Chemotherapie eine Leukopenie. Zwei der Kinder hatten Leukocytenwerte < 500 Leuko /mm³, ein Kind zwischen 1 000 - 2 000 Leuko /mm³.

In Remission, während der Intensivphase, verstarb ein Patient an den Folgen einer membranösen Colitis und eitrigen Peritonitis, deren Erreger nicht eruiert werden konnten. Auch dieses Kind hatte eine Leukopenie < 500 Leuko /mm³.

Nach Rezidiven verstarben drei Patienten; ein Patient nach einer interstitiellen Pneumonie und schweren Enteritis, deren Erreger nicht bestimmt werden konnten, ein Patient an den Folgen einer Candidasepsis und ein Patient an dem Rezidiv.

Von den zwei Kindern, die in dieser Phase an Infektionen verstarben, hatte ein Kind Leukocytenwerte von 3 000 Leuko /mm³, ein Kind Leukocytenwerte von 36 000 Leuko /mm³, wobei 90 % Blasten waren.

Von den sieben Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes verstarben, waren vier Kinder (57,1 %) Hochrisikopatienten mit mindestens einem Risikofaktor. Drei Kinder hatten Leukocytenwerte > 25 000 Leuko /mm³ im peripheren Blut, ein Kind hatte eine T - ALL, ein Kind eine prä - T - ALL.

Pat. Nr.	Alter	Geschlecht	Gruppe	Todesursache	Leuko/mm ³	Phase
1	4	männl.	Stand.	pseudomemb. Colitis durch Clostridium difficile	1 050	Indukt.
2	7 10/12	weibl.	Stand.	Candidasepsis mit Pneumonie und pseudomemb. Col.	200	Indukt.
3	1 6/12	weibl.	Risiko	Pseudomonas pyocyaneus - Sepsis	300	Indukt.
4	1 4/12	männl.	Risiko	memb. Colitis und eitrige Peritonitis	350	Remission
5	13 1/12	männl.	Risiko	interstitielle Pneumonie und Enteritis	36 600	n. Rez.
6	12 9/12	männl.	Stand.	Candidasepsis	3 000	n. Rez.
7	10 11/12	männl.	Risiko	Rezidiv	20 000	n. Rez.

Tab. 4: Todesursachen während des Behandlungszeitraums

3.2. Nicht - tödliche Infektionen

In diesem Abschnitt ist eine Aufstellung über die Infekte, die während der einzelnen Behandlungsphasen auftraten, aufgeführt. Dabei werden in Übereinstimmung mit G. P. Bodey (2) und S. Lindemann (18) folgende Krankheiten unter Oberbegriffen zusammengefaßt:

- Tonsillitis, Rhinitis, Virusinfekt, Grippe, Angina, Bronchitis, Husten, Bronchopneumonie, Gingivitis, Erkältung, Croup, Conjunktivitis, Laryngitis und Otitis unter dem Begriff der "Infekte der oberen Luftwege";
- nicht allergisch bedingtes entzündliches Exanthem der folgenden Krankheitsbilder: Molluscum contagiosum, Akne, Pityriasis, Dermatitis, Impetigo; Panaritium, Nekrosenbildung, Genital - Soor und Warzen unter dem Begriff der "entzündlichen Hauterscheinungen".
- unter dem Begriff der "Stomatitis" werden Mund - Soor, Aphten und Mundulcera zusammengefaßt.
- Der Begriff der "Infekte des Gastrointestinaltraktes" umfaßt die klinischen Diagnosen Enteritis, Gastroenteritis, Colitis und Enterocolitis, da je nach dokumentierenden Arzt diese klinischen Diagnosen wenig objektiv begründet beschrieben wurden. Auch das Symptom der Diarrhoe fällt mit unter diesen Begriff, da das Symptom häufig der Diagnose Enteritis gleichgesetzt wurde.
- Harnwegsinfekte werden auch dann als erwiesen betrachtet, wenn die Erregerdiagnostik positiv war, aber keine Leukocyturie nachgewiesen wurde, wenn gleichzeitig eine Leukopenie bestand.

- Der Begriff "Fieber ohne Erregernachweis" (FUO) umfaßt alle jene Fieberepisoden, bei denen trotz extensiver Diagnostik keine Erreger bestimmt werden konnten. Allerdings kann diese Rubrik in sich unterteilt werden, da - je nach Ansprechen auf eine Therapie - bakterielle, mykotische oder virale Genese wahrscheinlich wird.

Die Dauer der einzelnen Infekte wurden nicht berücksichtigt, da sie sehr oft nicht genau dokumentiert war. Ein erneuter Infekt wurde immer dann angenommen, wenn mindestens eine Woche keine Eintragung in den stationären Verlaufsblättern war, bzw bei den ambulanten Krankenbkättern mindestens vier Wochen zwischen den Infekten lagen, oder ausdrücklich ein symptomfreies Intervall beschrieben wurde.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums wurde eine intensive Erregerdiagnostik durchgeführt. Eine Aufstellung über die erfolgten Maßnahmen gibt Tab. 5. Trotzdem blieb die Diagnostik manchmal ohne Erfolg.

Material	Untersuchung
Stuhl	Ausstrich und Färbung ins häm. Labor GRAM - Färbung ins bakt. Labor Kultur: Stuhlflora unter Antibiotikum Pettenkofer - Inst.: Salmonellen, Shigellen, E. Coli, Yersinien, Campylobacter; Anaerobier, spez. Clostridien und Toxinnachweis Enteroviren, bzw Virenuntersuchung Friedrich - Baur - Stiftung: Rota - Viren
Urin	Urinstatus Mittelstrahl / Katheterurin ins bakt. Labor Spontanurin warm ins Viruslabor (Cytomegalie)
Blut	Blutkultur: - anaerob - aerob Antikörpertiter im Viruslabor

Tab. 5: Erregerdiagnostik unter Chemotherapie

3.2.1. Infektionen während der Induktion

Während dieser Behandlungsphase wurden die Krankheitsgeschichten von 26 Kindern der Standardrisikogruppe und von 26 Kindern der Hochrisikogruppe ausgewertet.

Die Induktionsphase dauerte bei der Standardrisikogruppe durchschnittlich 29,2 Tage. Insgesamt waren es 758 Behandlungstage. Bei 23 Patienten fanden sich 52 nicht tödliche Infektionen, d. h. alle 14,6 Tage wurde ein neuer Infekt beschrieben. Zwei Patienten starben an Infektionen, ein Patient von den 26 Patienten blieb infektfrei.

In der Hochrisikogruppe dauerte die Induktionsphase durchschnittlich 33,2 Tage. Insgesamt waren es 862 Behandlungstage. Bei 21 Patienten fanden sich 47 nicht tödliche Infektionen, d. h. alle 18,3 Tage wurde ein neuer Infekt diagnostiziert. Ein Patient starb an einer Infektion, vier Patienten blieben in dieser Behandlungsphase infektfrei.

Eine Aufstellung über die vorgekommenen Infekte gibt Tab. 6.

Am häufigsten kamen in dieser Phase Stomatitiden vor; sie machten 33,3 % der Infekte aus. Dabei handelte es sich in 36,4 % der Stomatitiden um Candidainfektionen, nur in 6,1 % um Herpesläsionen. In über der Hälfte der Stomatitiden wurde kein Erreger beschrieben.

An zweiter Stelle mit 20,2 % der Infekte standen die banalen Infekte der oberen Luftwege. Auch bei diesen wurden keine Erreger aufgeführt, allerdings kann man

davon ausgehen, daß diese größtenteils Virusinfektionen waren.

In 14,1 % der vorgekommenen Infekte handelte es sich um Infekte des Gastrointestinaltraktes. Trotz der breiten Diagnostik (vgl. Tab. 5) konnten in vier der 14 Fälle (=28,6 %) keine Erreger bestimmt werden. Vier der 14 Fälle (= 28,6 %) waren bakterielle Infektionen (Enterokokken, Campylobacter, Morganella morg., grampositive Stäbchen), vier der 14 Fälle (= 28,6 %) waren Candidainfektionen und in zwei der 14 Fälle (= 14,3 %) handelte es sich um Mischinfektionen mit Candida und grampositiven Keimen.

Bei den Harnwegsinfekten, die in 7,1 % der Infekte vorkamen, überwogen die bakteriellen Infekte in sechs von sieben Fällen (= 85,7 %). In zwei von sieben Fällen wurden gramnegative Stäbchen gefunden, zwei Mal konnten E. Coli angezüchtet werden, in jeweils einem Fall handelte es sich um Pseudomonas aeruginosa - und Proteus mirabilis - Infektionen. In einem Fall handelte es sich um eine Candidainfektion.

4 % der vorgekommenen Infektionen waren entzündliche Hauterscheinungen. In zwei Fällen wurden keine Erreger beschrieben. In einem Fall handelte es sich um eine Candidainfektion, in einem Fall wurden Staphylokokken angezüchtet.

An vierter Stelle der Infekte stehen die septischen Allgemeininfektionen in dieser Behandlungsphase. In 10,1 % der Infekte kam es zu nicht tödlich verlaufenen Sepsisfällen. Von diesen zehn beherrschbaren Sepsisfällen waren 30 % Mischinfektionen, 70 % Reininfektionen. In 40 % der Kulturen waren gramnegative Keime,

in 60 % der Kulturen waren grampositive Keime zu finden.

Einen Überblick über das Erregerspektrum und die Leukocytenzahlen der Kinder mit septischen Allgemeininfektionen gibt Tab. 7.

70 % der Kinder, die nicht an den septischen Allgemeininfektionen verstarben, hatten zu Beginn der Sepsis eine Leukopenie $< 500 \text{ Leuko /mm}^3$, zwei der Kinder hatten Leukocytenwerte zwischen $500 - 1\,000 \text{ Leuko /mm}^3$, ein Kind hatte $1\,050 \text{ Leuko /mm}^3$.

Beide Kinder, bei denen die septischen Infektionen tödlich verliefen, hatten eine Leukopenie $< 500 \text{ Leuko /mm}^3$.

In 8,1 % der Infekte konnten für die Fieberepisoden trotz breiter Erregerdiagnostik keine Ursache gefunden werden. Diese Gruppe, die unter dem Begriff "Fieber ohne Erregernachweis" zusammengefaßt wurden, kann man weiter unterteilen. In sechs von acht Fällen (75 %) entfieberten die Kinder unter Antibiotikatherapie. In zwei von acht Fällen (25 %) brachte die Antibiotikatherapie keine Besserung. Bei den sechs Fällen handelte es sich wahrscheinlich um bakterielle Infektionen.

Vergleicht man die vorgekommenen Infektionen in der Standardrisikogruppe mit denen der Hochrisikogruppe, so fallen zwei Infektionsgruppen auf. Während bei der Standardrisikogruppe die banalen Infekte der oberen Luftwege überwogen (26,9 % der Infekte in der Standardrisikogruppe gegenüber 12,8 % der Hochrisikogruppe), kamen in der Hochrisikogruppe gehäuft septische Allgemeininfektionen vor (14,9 % der Infekte gegenüber 5,7 % der Infekte in der Standardrisikogruppe).

	Standardrisiko		Hochrisiko		gesamt	
Anzahl der Patienten	26		26		52	
Infekt	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Infekt der oberen Luftwege	14	26,9	6	12,8	20	20,2
Pneumonie	1	1,9	2	4,3	3	3,0
sept. All-gemeininf.	3	5,7	7	14,9	10	10,1
FUO	5	9,6	3	6,4	8	8,1
Stomatitis	17	32,7	16	34,0	33	33,3
Infekt des GI - Trakt	7	13,5	7	14,9	14	14,1
Harnwegsinfekt	4	7,7	3	6,4	7	7,1
entz. Hauterschein.	1	1,9	3	6,4	4	4,0
gesamt	52	100,0	47	100,0	99	100,0

Tab. 6: aufgetretene Infektionen während der Induktionsphase

Therapiegruppe	Standard	Hochris.	Erreger	Leukocytenzahl /mm ³		tödlich
				2 000 - 1 000	1 000 - 500	
	2		gramnegative Keime	1	1	nein
	1		grampositive Keime		1	nein
1			Pneumokokken	1		nein
1	3		Streptokokkus viridans		4	nein
1			E. Coli		1	nein
	1		Pseudomonas aeruginosa		1	nein
	1		Pseudomonas pyocyaneus		1	ja
1			Candida		1	ja

Tab. 7: Erregerspektrum und Leukocytenzahlen der septischen Allgemeininfektionen während der Induktion

3.2.2. Infektionen während der Intensivphase

Während dieser Behandlungsphase wurden die Daten von 23 Kindern der Standardrisikogruppe und von 25 Kindern der Hochrisikogruppe ausgewertet.

Von den 23 Kindern der Standardrisikogruppe blieben in dieser Phase sechs Kinder infektfrei. Insgesamt dauerte die Intensivphase in dieser Gruppe 1 088 Tage, die durchschnittliche Dauer der Intensivphase war 47,3 Tage. Dabei traten 35 nicht tödliche Infekte bei 17 Patienten auf, d. h. alle 31,1 Tage wurde ein neuer Infekt beschrieben.

In der Gruppe der Hochrisikopatienten blieben fünf Kinder ohne Infekte, ein Kind verstarb an einer nicht beherrschbaren Infektion (s. Tab. 2). Insgesamt umfaßte die Intensivphase in dieser Gruppe 1 650 Tage, durchschnittlich dauerte sie 66,4 Tage. Dabei traten 47 nicht tödliche Infekte bei 19 Patienten auf, d. h. alle 38,4 Tage wurde ein neuer Infekt diagnostiziert.

Einen Überblick über die in dieser Phase vorgekommenen, nicht tödlich verlaufenen Infektionen gibt Tab. 8.

Am häufigsten kamen banale Infekte der oberen Luftwege vor, in 35,4 % der Infekte. Dabei fällt auf, daß in der Hochrisikogruppe 27,7 % der Infekte in diese Rubrik fallen, während in der Standardrisikogruppe 45,7 % der Infekte zu dieser Gruppe gehören.

Ernsthafte Infekte der Luftwege, Pneumonien, kamen dagegen nur in der Gruppe der Hochrisikopatienten vor (4,3 % der Infekte in der Gruppe der Hochrisikopatienten).

An zweiter Stelle stehen die Stomatitiden mit 26,8 % der vorgekommenen Infektionen. Die Erreger waren nur in 27,3 % der Fälle beschrieben: in 18,2 % waren es Candidainfektionen, in 9,1 % waren es Herpesläsionen.

Infekte des Gastrointestinaltraktes kamen in 14,6 % der Fälle vor. Trotz der breiten Erregerdiagnostik konnten in neun von 12 Fällen (= 75 %) keine Erreger gefunden werden. In einem Fall konnte *Clostridium difficile* angezüchtet werden, in einem anderen Fall *Candida*. In einem Fall handelte es sich um eine Mischinfektion mit *Candida* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Harnwegsinfekte kamen in 2,4 % der Infekte vor. Als Erreger konnten einmal *Pseudomonas aeruginosa* und einmal *Candida* identifiziert werden. Harnwegsinfekte gab es nur in der Gruppe der Hochrisikopatienten, nicht in der Gruppe der Standardrisikopatienten.

Entzündliche Hauterscheinungen traten in 4,9 % der Infekte auf. In drei von vier Fällen (= 75 %) wurden keine Erreger beschrieben, in einem Fall (= 25 %) handelte es sich um eine Candidainfektion.

Septische Allgemeininfektionen kamen in 3,7 % der Infekte vor. Alle drei Sepsisfälle wurden durch grampositive Kokken verursacht (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, Enterokokken).

In 6,1 % der Infekte trat Fieber auf, ohne daß die Erreger nachgewiesen werden konnten. Von diesen fünf Fällen entfieberten drei (= 60 %) unter Antibiotikatherapie, so daß angenommen werden kann, daß es sich in diesen Fällen um bakterielle Infektionen handelte.

In zwei von fünf Fällen (= 40 %) brachte die Antibiotikatherapie keine Besserung, ein Kind hatte zusätzlich ein kleinfleckiges Exanthem, so daß eine Virusinfektion wahrscheinlich war.

Ein Kind hatte einen Varicelleninfekt, ein Kind eine infektiöse Mononukleose, verursacht durch das Epstein - Barr - Virus. Bei einem Kind wurde eine Hepatitis diagnostiziert, der Erreger konnte aber nicht sicher identifiziert werden.

	Standardrisiko		Hochrisiko		gesamt	
Anzahl der Patienten	23		25		48	
Infekt	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Infekt der oberen Luftwege	16	45,7	13	27,7	29	35,4
Pneumonie			2	4,3	2	2,4
sept. All-gemeininf.	1	2,9	2	4,3	3	3,7
FUD	1	2,9	4	8,5	5	6,1
Stomatitis	8	22,9	14	29,8	22	26,8
Infekt des GI - Trakt	6	17,1	6	12,8	12	14,6
Harnwegsinfekt			2	4,3	2	2,4
entz. Hauterschein.	2	5,7	2	4,3	4	4,9
Windpocken	1	2,9			1	1,2
Mononukleose			1	2,1	1	1,2
Hepatitis			1	2,1	1	1,2
gesamt	35	100,0	47	100,0	82	100,0

Tab. 8: aufgetretene Infektionen während der Intensivphase

3.2.3. Infektionen während der ZNS - Prophylaxe

In diesem Behandlungszeitraum werden die Verlaufsblätter von 22 Kindern der Standardrisikogruppe und von 22 Kindern der Hochrisikogruppe ausgewertet.

Von den 22 Kindern der Standardrisikogruppe blieben 13 Kinder ohne Infekt. Die Phase dauerte durchschnittlich 25,9 Tage, insgesamt konnten 570 Behandlungstage in dieser Gruppe ausgewertet werden. Dabei traten bei neun Patienten 15 nichttödliche Infektionen auf, d. h. alle 38 Tage wurde ein neuer Infekt beschrieben.

Von den 22 Kindern der Hochrisikogruppe blieben 17 Kinder infektfrei. In dieser Gruppe konnten insgesamt 593 Tage ausgewertet werden, durchschnittlich dauerte diese Phase 26,9 Tage. Dabei traten acht nicht tödliche Infektionen auf, d. h. alle 74,1 Tage wurde ein neuer Infekt beschrieben.

In der Standardrisikogruppe kamen fast doppelt so oft Infekte vor wie in der Hochrisikogruppe.

Einen Überblick über die vorgekommenen Infekte in dieser Behandlungsphase gibt Tab. 9.

In der Phase der ZNS - Prophylaxe dominierten die banalen Infekte der oberen Luftwege mit 47,8 %. Daneben kamen häufig Stomatitiden vor mit 43,5 %. Ein Infekt des Gastrointestinaltraktes trat bei nur einem Kind auf, verursacht wurde er durch *Clostridium difficile*. Eine entzündliche Hauterscheinung, deren Erreger nicht beschrieben wurde, kam ebenfalls bei einem Kind vor.

	Standardrisiko		Hochrisiko		gesamt	
Anzahl der Patienten	22		22		44	
Infekt	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Infekt der oberen Luftwege	7	46,7	4	50,0	11	47,8
Stomatitis	7	46,7	3	37,5	10	43,5
Infekt des GI - Trakt			1	12,5	1	4,3
entz. Hauterschein.	1	6,7			1	4,3
gesamt	15	100,0	8	100,0	23	100,0

Tab. 9: aufgetretene Infektionen während der ZNS - Prophylaxe

3.2.4. Infektionen während der Erhaltungsphase

In dieser Behandlungsphase werden die Verlaufsblätter von 21 Kindern der Standardrisikogruppe und von 20 Kindern der Hochrisikogruppe ausgewertet.

Von den 21 Kindern der Standardrisikogruppe blieben zwei Kinder infektfrei. Zwei Patienten bekamen ein Rezidiv, ein Kind verstarb in dieser Phase. Der Beobachtungszeitraum in dieser Gruppe umfaßte 11 497 Tage (= 383,3 Monate), die durchschnittliche Dauer der Erhaltungsphase betrug 547,5 Tage (= 18,3 Monate). Dabei traten 145 nichttödliche Infekte auf, d. h. alle 79,3 Tage (= alle 2,6 Monate) wurde ein neuer Infekt beschrieben.

Von den 20 Kindern der Hochrisikogruppe bekamen zwei Kinder keinen Infekt. 7 Patienten entwickelten ein Rezidiv, zwei davon verstarben in dieser Phase. Insgesamt umfaßte der Beobachtungszeitraum in dieser Gruppe 9 433 Tage (= 314,4 Monate). Die durchschnittliche Dauer dieser Phase betrug 471,6 Tage (= 15,7 Monate). Dabei kamen 126 nichttödliche Infektionen vor, d. h. alle 74,9 Tage (= alle 2,5 Monate) wurde ein neuer Infekt diagnostiziert.

Einen Überblick über die vorgekommenen Infekte während dieser Phase gibt Tab. 10.

Es dominierten in der Erhaltungsphase die banalen Infekte der oberen Luftwege mit 63,1 % aller Infekte. Pneumonien traten in 6 Fällen auf (2,2 %), in einem Fall konnten dabei Mykoplasmen als Erreger diagnostiziert werden.

Fieber ohne Erregernachweis (FUO) kam in vier Fällen vor (1,5 %). Eines von vier Kindern entfieberte unter Antibiotikatherapie; bei diesem Kind handelte es sich vermutlich um eine bakterielle Infektion. Ein Kind zeigte auf die antibiotische Therapie keine Besserung. Bei den übrigen beiden Kindern existieren keine genauen Aufzeichnungen, sie wurden vom Hausarzt behandelt.

Bei 8,9 % der vorgekommenen Infekte handelte es sich um Stomatitiden. 11 von 24 Infektionen (45,8 %) waren Herpesinfektionen, drei von 24 Fällen (12,5 %) waren durch Candida verursacht.

Infekte des Gastrointestinaltraktes kamen in 7,7 % der Infekte vor. Da die meisten Kinder in dieser Phase von ihrem Hausarzt behandelt wurden, konnten in 20 von 21 Fällen keine Erreger diagnostiziert werden. In einem Fall wurde *Clostridium difficile* angezüchtet.

Harnwegsinfekte traten in dieser Phase bei zwei Kindern (0,7 %) auf. Die Erreger waren *E. Coli* und Enterokokken.

Häufig (12,9 % der Infekte) kamen entzündliche Hauterscheinungen vor. In 32 von 35 Infekten (91,4 %) wurden keine Erreger diagnostiziert. In jeweils einem Fall konnten hämolysierende Streptokokken der Gr. A, *Staph. aureus* und *Candida* aus den Abstrichen der Hautläsionen angezüchtet werden.

Drei Kinder (1,1 %) wurden von dem Varicella - Virus infiziert und bekamen Windpocken. Bei einem Kind (0,4 %) trat ein Cytomegalo - Virusinfekt auf, zwei Kinder (0,7 %) bekamen eine Varicella - Zoster - Infektion und bei zwei Kindern wurde Pertussis diagnostiziert.

	Standardrisiko		Hochrisiko		gesamt	
Anzahl der Patienten	21		20		41	
Infekt	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Infekt der oberen Luftwege	90	62,1	81	64,3	171	63,1
Pneumonie	5	3,4	1	0,8	6	2,2
FUO	1	0,7	3	2,7	4	1,5
Stomatitis	14	9,7	10	7,9	24	8,9
Infekt des GI - Trakt	7	4,8	14	11,1	21	7,7
Harnwegsinfekt	2	1,4			2	0,7
entz. Hauterschein.	21	14,5	14	11,1	35	12,9
Windpocken			3	2,4	2	0,7
CMV - Infekt	1	0,7			1	0,4
Zoster	2	1,4			2	0,7
Pertussis	2	1,4			2	0,7
gesamt	145	100,0	126	100,0	271	100,0

Tab. 10: aufgetretene Infektionen während der Erhaltungsphase

3.2.5. Infekte nach Rezidiven

Acht Kinder bekamen während der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Drei von diesem acht Kindern verstarben nach dem Rezidiv, zwei an schwerwiegenden Infektionen, eines an den Folgen des Rezidiv.

Insgesamt werden 1 751 Tage nach Rezidiven ausgewertet. Die durchschnittliche Dauer dieser Phase betrug 218,8 Tage (= 7,3 Monate). Dabei traten 21 Infektionen auf, d. h. alle 84,3 Tage (= alle 2,8 Monate) wurde ein neuer Infekt beschrieben.

Einen Überblick über die vorgekommenen Infektionen gibt Tab. 11.

Es dominierten die banalen Infekte der oberen Luftwege mit 38,1 % der Infektionen. Zwei Kinder bekamen eine Pneumonie, die jeweils durch Aspergillus - Pilze verursacht wurde (9,5 % der Infekte).

Zwei von 21 Infekten (9,5 %) waren septische Allgemeininfektionen, eine durch Candida, eine durch grampositive Kokken ausgelöst.

Septische Temperaturen, ohne Erregernachweis, traten bei einem Kind (4,7 %) auf. Dieses Kind entfieberte nicht unter Antibiotikatherapie. Auch eine Ganzkörperwäsche mit Betaisadonna brachte keine Besserung. Ein weiteres Sepsisschema senkte die Temperaturen auch nicht. Schließlich entfieberte das Kind unter einer antimykotischen Therapie, so daß eine Pilzinfektion angenommen werden kann.

In 19,0 % der Infekte handelte es sich um Stomatitiden. In drei von vier Fällen waren es Herpesinfektionen, in einem Fall wurde kein Erreger beschrieben.

Infektionen des Gastrointestinaltraktes traten in 19,0 % der Infektionen auf. Bei einem Kind war der Infekt durch Candida verursacht. In drei von vier Fällen (= 75%) konnten keine Erreger eruiert werden.

Anzahl der Patienten	8	
Infekt	Anzahl	%
Infekt der oberen		
Luftwege	8	38,1
Pneumonie	2	9,5
sept. Allgemeininf.	2	9,5
FUO	1	4,7
Stomatitis	4	19,0
Infekt des GI - Trakt	4	19,0
gesamt	21	100,0

Tab. 11: aufgetretene Infekte nach Rezidiv

3.3. Infektionen in Abhängigkeit von den Leukocytenwerten

3.3.1. Verhalten der Leukocytenwerte

Betrachtet man die Leukocytenwerte in den verschiedenen Therapieabschnitten, so fällt auf, daß die Werte in der Induktionsphase ganz charakteristische Kurven bilden.

Um den Verlauf der Leukocytenwerte dokumentieren zu können, wurden aus zehn willkürlich ausgewählten Krankengeschichten die Leukocytenwerte dieses Abschnittes herausgenommen und von diesen Medianwerte ermittelt.

Abb. 3 zeigt den Verlauf der so gewonnenen Kurve.

Fast während der gesamten Induktionsphase haben die Kinder Leukocytenwerte unter 2 000 Leuko / mm³. In einem großen Abschnitt herrscht eine Leukopenie < 1 000 Leuko / mm³ vor.

In den übrigen Therapiephasen liegen die Leukocytenwerte größtenteils zwischen 2 000 - 6 000 Leuko /mm³.

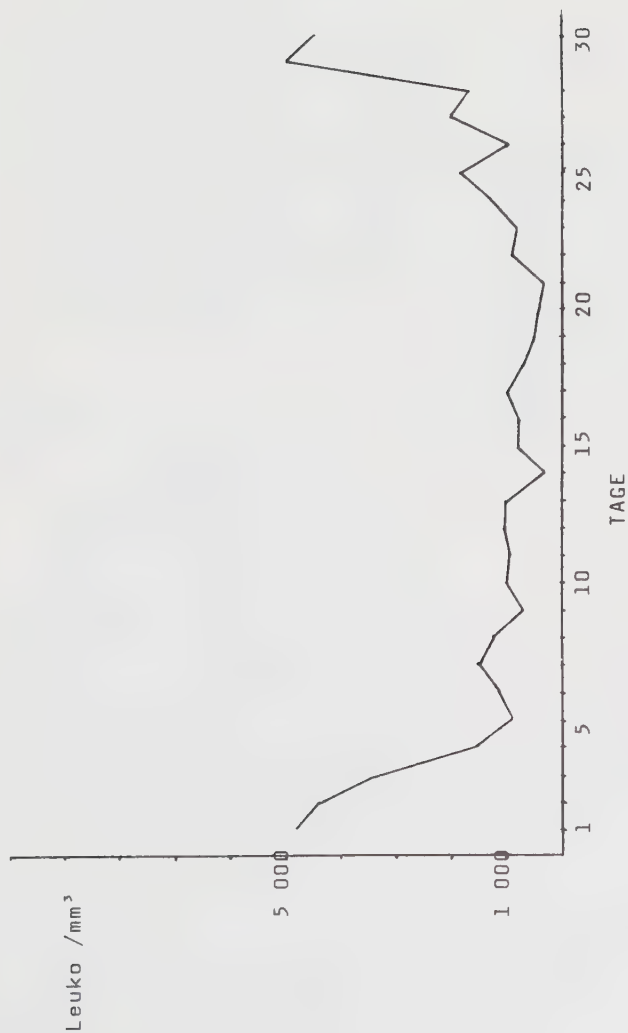


Abb. 3: Leukocytenwerte während der Induktion
(Medianwerte aus zehn Krankengeschichten)

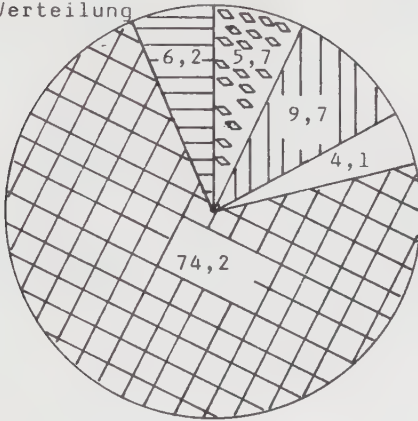
Während der Induktionsphase, der Zeit der extremen Leukocytopenie, sind die Kinder am stärksten infektfällig. So traten während der Induktionsphase, die ca. 1/20 der beobachteten Zeit einnimmt, über 1/5 der Infekte auf.

Abbildung 4 soll die unterschiedliche Verteilung der Infekte im Vergleich zur Zeitdauer der Therapieabschnitte verdeutlichen.

Es fällt dabei auf, daß in der Zeit der intensiven Therapie - während der Induktionsphase und der Intensivphase - gehäuft Infektionen auftraten. Demgegenüber machen die Infekte während der Erhaltungsphase 54,3 % aller Infektionen aus; die Dauer der Erhaltungsphase beträgt dagegen 74,2 % der beobachteten Zeit.

a) Dauer der einzelnen Therapieabschnitte in prozent.

Verteilung



Induktion



Intensivphase



ZNS-Prophylaxe



Erhaltungsphase

b) prozentuale Verteilung der Infekte in den einzelnen Therapieabschn.



nach Rezidiv

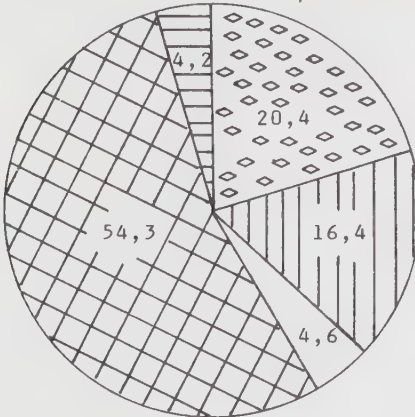


Abb. 4: Verteilung der Zeitdauer und der Infekte in den Therapiephasen

3.3.2. Leukocytenzahlen während der Infektionen

Im folgenden wird ein Überblick gegeben über die Leukocytenzahlen zu Beginn der Infektionen in den einzelnen Therapieabschnitten. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu erreichen, wurde darauf verzichtet, in Hochrisikopatienten und Standardrisikopatienten zu unterteilen, da zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine großen Unterschiede bestehen.

Abb. 5 zeigt, wie häufig Infektionen bei verschiedenen Leukocytenwerten auftraten.

Während der Induktion traten 33,3 % der Infekte bei einer Leukopenie < 500 Leuko / mm^3 auf, 30,3 % der Infekte bei Leukocytenwerten zwischen 500 - 1 000 Leuko / mm^3 , 21,2 % der Infekte bei Leukocytenwerten zwischen 1 000 - 2 000 Leuko / mm^3 . 11,1 % der Infekte kamen bei Leukocytenwerten zwischen 2 000 - 4 000 Leuko / mm^3 und 4,0 % der Infekte bei Leukocytenwerten $> 4 000$ Leuko / mm^3 vor.

Während der Intensivphase hatten die Kinder in 7,3 % der aufgetretenen Infektionen eine Leukopenie < 500 Leuko / mm^3 , in 15,9 % der Infekte hatten sie Leukocytenwerte zwischen 500 - 1000 Leuko/ mm^3 . 14,6 % der Infekte traten bei Leukocytenwerten zwischen 1000 - 2000 Leuko/ mm^3 auf, 21,9 % der Infekte bei Werten zwischen 2000 - 4000 Leuko/ mm^3 : In 40,2 % der Fälle hatten die Kinder Leukocytenwerte > 4000 Leuko/ mm^3 .

Während der Phase der ZNS-Prophylaxe traten über die Hälfte (52,2 %) der Infekte auf, wenn die Kinder Leukocytenwerte > 4000 Leuko/ mm^3 hatten. 26,1 % der In-

Infekte kamen bei Leukocytenzahlen zwischen 2000 - 4000 Leuko/mm³ vor. Bei 17,4 % der Infekte hatten die Kinder Leukocytenwerte zwischen 1000 - 2000 Leuko/mm³. Nur 4,3 % der Infekte traten bei einer Leukopenie < 500 Leuko/mm³ auf.

Während der Erhaltungsphase kamen die meisten Infekte (50,9 %) bei Leukocytenwerten > 4000 Leuko/mm³ vor. Bei 29,8 % der Infekte hatten die Kinder Werte zwischen 2000 - 4000 Leuko/mm³. In 15,5 % der Infekte waren die Leukocytenwerte zwischen 1000 - 2000 Leuko/mm³. Werte zwischen 500 - 1000 Leuko/mm³ hatten die Kinder in 2,9 % der Fälle, und 0,7 % der Infekte traten bei einer Leukopenie < 500 Leuko/mm³ auf.

Infekte nach Rezidiv traten in 42,9 % der Fälle auf, wenn die Leukocytenwerte > 4000 Leuko/mm³ lagen. 14,3 % der Infekte kamen bei Leukocytenwerten zwischen 2000 - 4000 Leuko/mm³ vor. 4,7 % der Infekte traten bei Werten zwischen 500 - 1000 Leuko/mm³ auf, und 38,1 % der Fälle kamen bei einer Leukopenie < 500 Leuko/mm³ vor.



Abb. 5: prozentuale Häufigkeit von Infektionen in Abhängigkeit von Leukozytenwerten

3.4. Erregerspektrum in den Therapieabschnitten

Trotz intensiver Diagnostik konnten die Erreger nicht immer bestimmt werden. Bei fast der gesamten Rubrik der "Infekte der oberen Luftwege" wurde kein Erreger diagnostiziert. Vor allem während der Erhaltungsphase, wenn die Kinder von ihren Hausärzten behandelt wurden, wurde bei Infektionen keine Erregerdiagnostik durchgeführt. In der Erhaltungsphase konnten bei nur 13,2 % der Infektionen die Erreger bestimmt werden.

Tab. 12 zeigt den Anteil der Infekte, bei denen die Erreger diagnostiziert wurden.

	Indukt.	Intens.	ZNS-Pro.	Erhalt.	n. Rez.
Infekte gesamt n= 501	102	82	24	272	21
Erreger bek. n= 108	47	22	5	36	8
%	46,1	26,8	20,8	13,2	38,1

Tab. 12: Anteil der Infekte, bei denen eine erfolgreiche Erregerdiagnostik durchgeführt wurde

Im folgenden soll die Verteilung der Erreger in den verschiedenen Therapieabschnitten dargestellt werden: Dabei wurden nur die Infekte berücksichtigt, bei denen die Erreger bestimmt werden konnten. Da es zwischen der Hochrisikogruppe und der Standardrisikogruppe keine signifikanten Unterschiede gab, wurde wegen der besseren Übersichtlichkeit diese Unterteilung nicht vorgenommen.

Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der Erregergruppen in den einzelnen Therapieabschnitten gibt Abb. 6.

Insgesamt machten die Pilzinfektionen die Hauptinfektionsgruppe aus. Von den gesamten 108 Infektionen, bei denen die Erreger bestimmt werden konnten, wurden 40 Infekte durch Pilze verursacht (37,0 %). Während der Erhaltungsphase traten dabei weniger Pilzinfekte auf (13,8 % der Infekte, bei denen die Erreger eruiert werden konnten).

Bakterielle Infektionen traten während der Induktionsphase in 51 % der Fälle auf; grampositive und gramnegative Keime kamen zu genau gleichen Teilen vor. Streptokokkus viridans - Infektionen waren dabei am häufigsten (20,8 % der bakteriellen Infekte).

Während der Intensivphase traten in 31,8 % der Fälle Infekte durch Bakterien auf, wobei sie hauptsächlich durch grampositive Keime verursacht wurden.

Der Anteil der bakteriellen Infektionen nahm während der Phase der ZNS - Prophylaxe auf 60 % der Infekte zu.

Während der Erhaltungsphase kamen in 36,1 % der Fälle Infektionen durch Bakterien vor, nach Rezidiven waren nur 12,5 % der Infektionen durch Bakterien verursacht.

Der Anteil der Virusinfektionen war in der Erhaltungsphase mit 47,2 % der Infekte am größten. Dabei trat insgesamt nur ein Cytomegalo - Virusinfekt auf.

Während der Induktionsphase machten die Virusinfektionen nur 4,3 % der Fälle aus; während der Intensivphase waren es 18,2 % der Infektionen, die eine virale Genese aufwiesen.

Die Dunkelziffer der Virusinfektionen ist in dieser Untersuchung sicher am größten, da die "Infekte der oberen Luftwege", die wohl hauptsächlich Virusinfekte darstellen, nicht berücksichtigt wurden.

Interstitielle Pneumonien kamen während der Erhaltungsphase in sechs Fällen vor. Dabei konnten in einem Fall Mykoplasmen als Erreger diagnostiziert werden. Ob die übrigen Pneumonien durch *Pneumocystis carinii* hervorgerufen wurden bleibt fraglich.

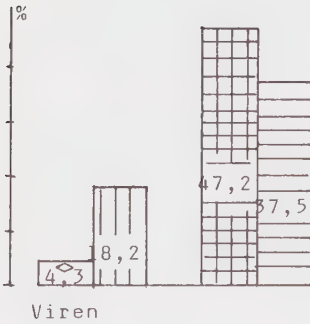
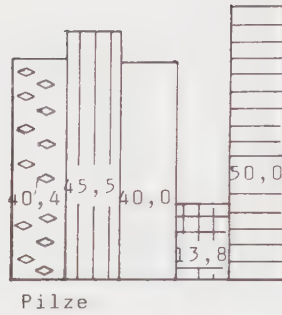
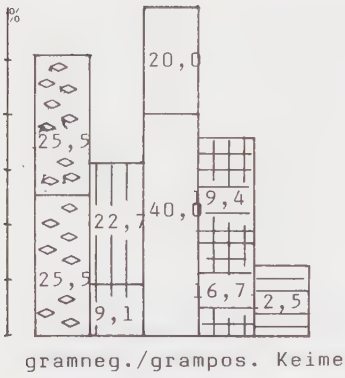


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Erregergruppen

4. Diskussion

4.1. Infektionen während der Behandlung

Die akute lymphoblastische Leukämie manifestiert sich unter anderem durch krankheitsbedingte Immunstörungen (7). Leukämische Blasten verdrängen die funktionsfähigen Leukocyten, und auch die "normal" aussehenden Zellen sind häufig nicht immunologisch brauchbar. Daraus resultiert eine gehäufte Infektanfälligkeit.

Während der Induktionsphase kommt zu dieser krankheitsbedingten Immunstörung die extreme Granulocytopenie, die durch die aggressive Chemotherapie verursacht wird. Granulocytopenie gilt als der Hauptfaktor für bakterielle Infekte.

63,6 % aller Infektionen kamen bei einer Leukopenie $< 1000 \text{ Leuko/mm}^3$ vor.

In dem Beobachtungszeitraum wurden während der Induktionsphase die meisten Infekte beobachtet. Durchschnittlich wurde alle 16,4 Tage ein neuer Infekt beschrieben.

In 51 % der Fälle konnten Bakterien als Erreger diagnostiziert werden- Grampositive und gramnegative Keime kamen zu genau den gleichen Teilen vor.

Unter den gramnegativen Bakterien überwogen die enteropathogenen Keime *E. Coli*, *Proteus mirabilis* und die *Pseudomonas* - Gruppe. *Streptokokkus viridans* war von den grampositiven Bakterien am häufigsten vertreten. Diese Erreger wurden auch bei anderen Studien häufig gefunden (2,4,14 - 16, 18).

40,4 % der Infekte während der Induktionsphase waren durch Pilze verursacht. Insgesamt machten Pilzinfektionen während der gesamten Beobachtungszeit die Hauptinfektionsgruppe aus. Pizzo stellte fest, daß Pilzinfektionen häufig nach langen granulocytopenischen Phasen auftreten (19). Blaschke-Hellmessen fand einen signifikant höheren Befall mit *Candida* bei Kindern mit malignen Erkrankungen als bei einer Vergleichsgruppe (1).

Ein weiterer Risikofaktor für Infektionen ist die Schaffung von Eintrittspforten für Erreger durch Verletzung der physiologischen Schutzbarrieren. Dies geschieht einmal durch das Setzen von kleinen Hautläsionen bei therapeutischem und diagnostischem Vorgehen wie Punktieren von Venen, Knochenmark und Lumbalflüssigkeit.

Die weitaus schwerwiegendere Zerstörung der Schleimhautbarrieren geschieht durch die Cytostatika. Das in dieser Hinsicht besonders toxische Cytostatikum für den Gastrointestinaltrakt ist Adriblastin.

Die große Anzahl von Stomatitiden ohne Erregernachweis kann daher auch als Nebenwirkung der Chemotherapie aufgefaßt werden.

Die immunsuppressive Wirkung der Chemotherapie und der Bestrahlungstherapie kann durch Funktionsprüfungen der Lymphocyten nachgewiesen werden (7).

Eife kam zu dem Ergebnis, daß die prophylaktische Schädelbestrahlung eine starke immunsuppressive Wirkung hat. Die Störung der PHA - induzierten Lymphocyten-Blastenproliferation nimmt während der Bestrahlungs-

phase zu, und die Lymphotoxinbildung wird zunehmend gestört.

In deinen Untersuchungen fand Eife auch eine mit der Dauer der Erhaltungstherapie größer werdende Immunsuppression. Insbesondere die Lymphotoxinbildung ist in dieser Phase gestört.

Daraus resultiert eine erhöhte Abwehrschwäche besonders gegen Viren und *Pneucystis carinii* - Infektionen in der Phase der prophylaktischen Schädelbestrahlung und der Erhaltungsphase (12).

Virusinfektionen machten in der Erhaltungsphase mit 47,2 % der Infekte den größten Teil der Infektionen aus. Da in dieser Zahl nur die Infekte berücksichtigt sind, bei denen die Erreger nachgewiesen werden konnten, ist der wirkliche Anteil der Virusinfektionen als wesentlich größer zu betrachten. Die große Rubrik der "Infekte der oberen Luftwege" ist wohl zu den Virusinfektionen zu zählen.

Craft und Peter kamen in ihren Studien zu dem Ergebnis, daß die banalen Infekte der oberen Luftwege bei Kindern mit malignen Erkrankungen ungefähr gleich häufig vorkommen wie bei einer "normalen" Vergleichspopulation (5, 17). Infektionen mit Herpes simplex-Virus, Varicella - Virus und dem cytomegalie - Virus sind bei Patienten mit Leukämie dagegen häufiger und schwerer im Verlauf als bei einer Vergleichspopulation (5,7,17,22).

In dem Beobachtungszeitraum wurden während der Erhaltungsphase gehäuft Infektionen mit Herpes simplex - Virus beschrieben, und zwar in 64,7 % der Virusinfektionen. Varicella - Infekte und Varicella zoster - In-

fektionen kamen ebenfalls häufig vor. In nur einem Fall wurde ein Cytomegalo - Virus - Infekt beschrieben.

4.2. Vergleich mit den Ergebnissen einer früheren Studie (18)

Lindemann untersuchte in ihrer Arbeit die Todesursachen und Infektionen bei der Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie von 170 Kindern, die von Januar 1969 bis Dezember 1978 an der Hauner'schen Kinderklinik in München behandelt wurden.

4.2.1. Todesfälle während der Behandlung

In dem Beobachtungszeitraum von Lindemann starben während der ersten vier Wochen der Therapie sechs Patienten (= 4,3 %). Dabei starben fünf von sechs Patienten an bakteriellen Infektionen. In dieser Studie von Januar 1980 bis März 1983 starben drei von 52 Patienten (= 5,7 %). während der Induktion. Alle drei Patienten verstarben an Infektionen. Zwei dieser Kinder starben an bakteriellen Infekten, ein Kind an einer schweren Pilzinfektion.

In der Studie von Lindemann starben in Remission 12 von 84 Patienten (= 14,3 %) an Infektionen, während in diesem Beobachtungszeitraum ein Patient von 49 (= 2,0 %) verstarb.

Mit den Werten der Induktionsphase bleibt diese Un-

tersuchung in der Größenordnung anderer Studien (18).

Bei den Todesfällen in Remission zeigt sich dagegen eine deutliche Abnahme, auch im Vergleich zu anderen Studien (18).

4.2.2. Nicht tödliche Infektionen

In der Studie von Lindemann bekamen während der Induktionsphase 21,2% der Kinder eine schwere Infektion. Als schwere Infektion bezeichnete sie dabei septische Allgemeininfektionen, Pneumonien und fieberhafte Harnwegsinfekte. 30 % der Patienten blieben während der Induktionsphase infekt- und fieberfrei.

Im Vergleich dazu bekamen bei dem hier ausgewerteten Material 34,6 % der Patienten eine schwere Infektion. Zu den schweren Infektionen werden dabei auch die schweren Gastroenteritiden gerechnet. Nur 9,6 % der Patienten blieben während der Induktionsphase infekt- und fieberfrei.

Trotz der durchgeführten Prophylaxetherapie zur Verhütung von Infektionskrankheiten nahm die Häufigkeit und Schwere von Infektionen aufgrund der besonders aggressiven Chemotherapie in der Induktionsphase zu.

Auch während der ZNS - Bestrahlung kamen bei dem hier ausgewerteten Material häufiger Infektionen vor als bei Lindemann. Alle 1,7 Monate wurde in diesem Beobachtungszeitraum ein neuer Infekt beschrieben, während in der Studie von Lindemann in dem Therapieabschnitt der ZNS - Bestrahlung alle 3,0 Monate ein neuer Infekt diagnostiziert wurde.

Während der Erhaltungsphase ist der Unterschied nicht ganz so deutlich. Lindemann fand alle 3,8 Monate einen neuen Infekt, in dem hier ausgewerteten Material alle 2,6 Monate eine neue Infektion beschrieben wurde.

Bei dem Vergleich dieser Zahlen muß noch berücksichtigt werden, daß die Dokumentation in dem von Lindemann untersuchten Abschnitt nicht vollkommen lückenlos vorlag.

Trotzdem ist ein deutlicher Unterschied erkennbar. In dem Behandlungszeitraum von Januar 1980 bis März 1983 wurden häufiger Infektionen beschrieben. Eine Ursache ist die veränderte Chemotherapie. Schon Lindemann fand eine Zunahme der Infektionsanfälligkeit bei den Patienten, die mit dem Therapieschema 77-01 behandelt wurden. Die Intensivierung der Therapie in dem Behandlungsschema 77-02 brachte eine weitere Erhöhung der Infektanfälligkeit.

4.3. Vergleich mit den Gesamtergebnissen der Studie bis Mai 1984

Die Studie 77-02 umfaßt bis Mai 1984 145 Patienten aus den Kliniken München, Ulm, Bielefeld, Hamm, Augsburg, Mannheim, Harlaching und Neunkirchen.

4.3.1. Todesfälle während der Behandlung

Während der Induktionsphase verstarben acht Patienten,

davon sieben an schwerwiegenden Infektionen. Drei Krankheitsgeschichten wurden in dieser Arbeit kurz beschrieben.

In Remission verstarben fünf Patienten, davon zwei an einer interstitiellen Pneumonie, ein Kind an einer Enterocolitis (s. 3.1., Pat. 4). Bei einem Kind konnte eine Meningitis nicht ausgeschlossen werden; es verstarb an unstillbaren Blutungen. Ein Patient starb an den Folgen eines Verkehrsunfalls.

Erstaunlicherweise wurde seit März 1983, dem Stichtag der vorliegenden Untersuchung, in München keine schwere tödliche Infektion mehr beobachtet. Ursache ist eine Änderung der Cytostatika. Während der Induktionsphase wurde das besonders toxische Adriblastin zugunsten des Daunorubimencin ausgetauscht. Das Cytostatikum Adriblastin ist vor allem für seine Schleimhauttoxizität bekannt. Durch die von diesem Cytostatikum geschaffenen Ulcerationen können pathogene Keime sehr leicht in den Körper eindringen und schwere Infektionen verursachen.

4.3.2. Nicht tödliche Infektionen

Von den 53 schweren, nicht tödlichen Infektionen während der Induktionsphase kamen 18 Fälle in dem Beobachtungsraum dieser Teilstudie vor.

Zu den schweren Infektionen zählen septische Allgemeininfektionen, Pneumonien, schwere Gastroenteritiden, Peritonitis und Cholangitis und eitrige Meningitis.

Die gesamte Studie umfaßt in diesem Auswertungsteil 143 Patienten. Die Verlaufsblätter von 52 Kindern konnten in dieser Teilstudie ausgewertet werden. Das sind 36,4% des gesamten Materials. Der Anteil der schweren, nicht tödlichen Infektionen, die in dieser Teilstudie beschrieben wurden, beträgt 34,0%. Das bedeutet, daß in allen Kliniken schwere Infektionen ungefähr gleich häufig vorkamen.

Sonstige Infektionen, zu denen Fieber ohne Erregernachweis, Soor, Stomatitis aphthosa, Infekte der oberen Luftwege, Enteritiden, lokale Infektionen, Harnwegsinfekte, Fieber mit Pleocytose im Liquor und Röteln zählen, wurden in der gesamten Studie 79 mal beschrieben. 34 Infektionen dieser Art wurden in dem Beobachtungsraum dieser Teilstudie diagnostiziert. Dabei gibt es allerdings Unstimmigkeiten bei den Infekten der oberen Luftwege und den Harnwegsinfekten, da in dieser Teilstudie auch leichtere Infekte mit zur Statistik herangezogen wurden. Nimmt man diese leichteren Infekte dazu, so wurden 54 nicht tödliche, weniger schwere Infektionen beschrieben.

Der Anteil der "sonstigen Infektionen" ist in dieser Teilstudie also größer, als dies im Verhältnis zu den Patientenzahlen sein müßte. Eine Ursache - außer der weiter gefaßten Definition - kann eine genauere Dokumentation sein, die auch die leichteren Infekte mit berücksichtigt. Ein anderer Aspekt dabei ist die Änderung der verwendeten Cytostatika. Wie bereits erwähnt, wurde das besonders toxische Adriblastin zugunsten des Daunorubimycin ausgetauscht.

Während in die Gesamtstudie auch Patienten mit dieser weniger toxischen Cytostatikakombination fallen, kommt in dem Material für diese Teilstudie nur das Patienten-

gut mit der aggressiveren Cytostatikakombination vor. Durch das Adriblastin werden besonders häufig Ulcerationen im Gastrointestinaltrakt geschaffen und damit Eintrittspforten für pathologische Keime.

Während der Intensivphase wurden in der gesamten Studie 74 nicht tödliche Infektionen beschrieben. Davon wurden 36 Infektionen in dem Beobachtungszeitraum dieser Teilstudie diagnostiziert. Auch in diesem Abschnitt korrelieren der Anteil der Patienten und der Anteil der Infektionen nicht miteinander. 33,3 % der Patienten bekamen 48,6 % der Infektionen.

Unter Dauertherapie wurden in der Gesamtstudie sechs schwere Infektionen beschrieben. Alle sechs Infektionen waren Virusinfekte: drei Infekte durch Varicellen, ein Cytomegalo - Virusinfekt, ein Varicella - Zoster Infekt und eine chronisch aggressive Hepatitis.

Mit Ausnahme der chronisch aggressiven Hepatitis wurden diese Infektionen in dem Beobachtungsraum dieser Teilstudie diagnostiziert.

Eine Ursache für die Diskrepanzen zwischen dem prozentualen Anteil der Patienten und dem prozentualen Anteil der Infektionen kann in einer genaueren Dokumentation liegen. Das Ersetzen des besonders toxischen Adriblastin durch Daunorubimycin scheint sich daneben auszuwirken.

5. Zusammenfassung

In der Zeit von Januar 1980 bis März 1983 wurden in der Universitätskinderklinik in München 52 Kinder mit akuter lymphoblastischer Leukämie nach dem Therapieprotokoll 77-02 behandelt.

Drei Kinder starben während der Induktionsphase, alle an schweren Infektionen. Ein Kind starb in kompletter Remission, ebenfalls an einer schweren Infektion. Damit zeigte die Sterberate der Kinder in kompletter Remission einen deutlichen Rückgang.

Während der Induktionszeit herrschten die bakteriellen Infektionen vor. Dabei war die Infektanfälligkeit der Kinder höher, die nach dem Therapieprotokoll 77-02 behandelt wurden, im Vergleich zu anderen Therapie-schemas. Dieses Ergebnis führte zu einer Therapie-änderung der besonders aggressiven Induktionsphase. Das sehr toxische Adriblastin, das häufig zu Ulcera im Gastrointestinaltrakt führt und damit Eintritts-pforten für Erreger schafft, wurde durch Daunorubi-minicin ersetzt. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Gesamtstudie bis Mai 1984 zeigte bereits die ersten Erfolge dieser Therapieänderung.

Während der Remission herrschten Virusinfektionen vor. Dies ist vor allem auf die immunsuppressive Wirkung der Therapie zurückzuführen, die zu einer pathologischen Lymphotoxinbildung bei zunehmender Erhaltungstherapie führt.

6. Literaturverzeichnis

- 1 R. Blaschke - Hellmessen, P. Rönisch, B. Schäfer;
Verlaufsbeobachtungen zur mykologischen Über-
wachung von Kindern mit malignen Erkrankungen;
Kinderärztl. Praxis, 1, 1981
- 2 G. P. Bodey, V. Rodriguez, H. - Y. Chang, G.
Narboni; Fever and infection in leucemic patients,
a studie of 494 consecutive patients; Cancer 41,
1610 - 1622, 1981
- 3 L. Borella, R. G. Webster; The immunosuppressive
effects of long - term combination chemotherapy
in children with acute leucemia in remission;
Cncer research 31, 420 - 426, 1971
- 4 R. R. Chilcote, R. L. Baehner; Septicemia in
association with acute lymphoblastic leucemia;
Journ. of Pediatr. 94, 715 - 718, 1979
- 5 A. W. Craft, M. M. Reid, P. S. Gardner, E. Jackson,
J. Kernahan, J. Mc Quillin, T. C. Noble, W. Walker;
Virus infections in children with acute lympho-
blastic leukemia; Arch. of Dis. in Child. 54,
755 - 759, 1979
- 6 J. Daschner; Infektionskrankheiten; Berlin 1983
- 7 R. Eife; Krankheits - und therapiebedingte Immun-
störungen bei der akuten lymphoblastischen Leukämie
des Kindesalters; Klin. Pädiat. 190, 28 - 43,
1978

- 8 S. Feldman, W. T. Hughes, C. B. Daniel; Varicella in children with cancer: seventy - seven cases; *Pediatr.* 56, 388 - 397, 1975
- 9 R. J. Haas, G. E. Janka, M. Helmig, B. Netzel; Die akute lymphoblastische Leukämie im Kindesalter; *Müchn. med. Wsch.* 122, 301 - 304, 1980
- 10 R. J. Haas, G. E. Janka, M. Helmig, B. Netzel; Münchner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter (ALL 77-01); *Klin. Pädiat.* 193, 137 - 144, 1981
- 11 R. J. Haas, G. E. Janka; Therapieprotokoll 77-02 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindesalters; GPO Manual, 1979
- 12 R. J. Haas, S. Lindemann, G. E. Janka, K. Betke; Infektionsprophylaxe bei akuter Leukämie im Kindesalter, in: *Antibiotika Prophylaxe in der Pädiatrie*, Hrsg: Kienitz, Adam, G. Fischer Verlag Stuttgart, New York, 154, 1982
- 13 R. J. Haas, U. Graubner; Studie ALL 77-02, Protokoll über Treffen der Mitglieder am 18. Mai 1984
- 14 M. W. Howard, R. G. Strauss, R. B. Johnston; Infections in patients with neutropenia; *Am. J. Dis. Child.* 131, 788 - 790, 1977
- 15 W. T. Hughes; Fatal infections in childhood leukemia; *Am. J. Dis. Child.* 122, 283 - 287, 1971
- 16 H. V. Kosmidis, J. M. Cussher, T. C. Shope, Y. Ravindranah, A. S. Dajani; Infections in

- leukemic children: a prospective analysis;
J. of Pediat. 96, 814 - 819, 1980
- 17 G. Peter; Prevention of infection in children with cancer; Pediat. Inf. Dis. 1, 77 - 81, 1982
- 18 S. Lindemann; Infektionen und Todesursachen bei der Behandlung akuter lymphoblastischer Anämien im Kindesalter; Inaugural Dissertation an der LMU München, 1980
- 19 P. A. Pizzo, K. J. Robichaud, R. Wesley, Ph. D. und J. R. Commers; Fever in the pediatric and young adult patient with cancer, a prospective study of 1001 episodes; Am. J. Med. 61, 153 - 165, 1982
- 20 P. A. Pizzo; Infections complications in the child with cancer. I Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient; J. of Pediat. 98, 341 - 354, 1981
- 21 P. A. Pizzo; Infections complications in the child with cancer. III Prevention; J. of Pediat. 98, 524 - 530, 1981
- 22 K. H. Rand, B. Kramer, A. C. Johnson; Cancer chemotherapy associated symptomatic stomatitis, role of Herpes simplex virus; Cancer 50, 1262 - 1265, 1982
- 23 J. V. Simone, E. Holland, W. Johnson; Fatalities during remission of childhood leukemia; Blood 39, 759 - 770, 1972

- 24 N. A. Wolk, M. J. Stuart, J. A. Stockman, F. A. Oski; Neutropenia, fever, and infection in children with acute lymphoblastic leukemia; Am. J. Dis. Child. 131, 157 - 159, 1977
- 15 C. Zippin, S. J. Cutler, W. J. Reeves, D. Lum; Variation in survival among patients with acute lymphocytic leukemia, Blood 37, 59 - 72, 1971

Lebenslauf

Name	Martina Söllner
Geburtsdatum	06.05.1960
Geburtsort	Parsberg
Staats- angehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Schulbildung	1966 - 1971 Grund- und Hauptschule in Hohenfels 1971 - 1980 Gymnasium Parsberg 1980 Abitur
Studium	1980 - 1982 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg 1982 - 1986 Studium der Humanmedizin an der Friedrich - Alexander Universität Erlangen 18.11.1986 3. Teil der ärztlichen Prüfung

